

Hémochromatoses

Philippe Sogni

Cochin – Novembre 2015

Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.

Affiliations

- INSERM USM20 – Institut Pasteur;
- Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité;
- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin

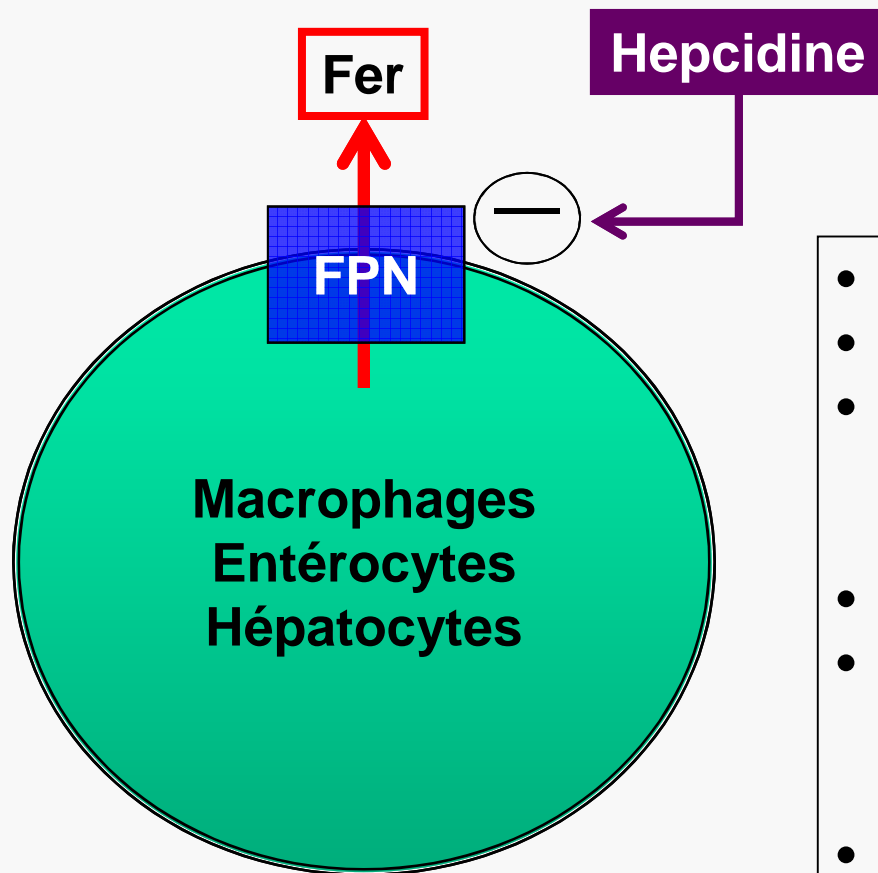
Liens d'Intérêts

- Aucun avec ce sujet
- Board français, workshop ou invitations à des congrès : Gilead, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough / MSD, Roche, Janssen, AbbVie Mayoly-Spindler
- Co-investigateur dans des études industrielles : Bristol-Myers Squibb, Roche, Schering-Plough / MSD, Boehringer Ingelheim, Tibotec, Vertex, Janssen, Abbott; AbbVie

Hémochromatoses

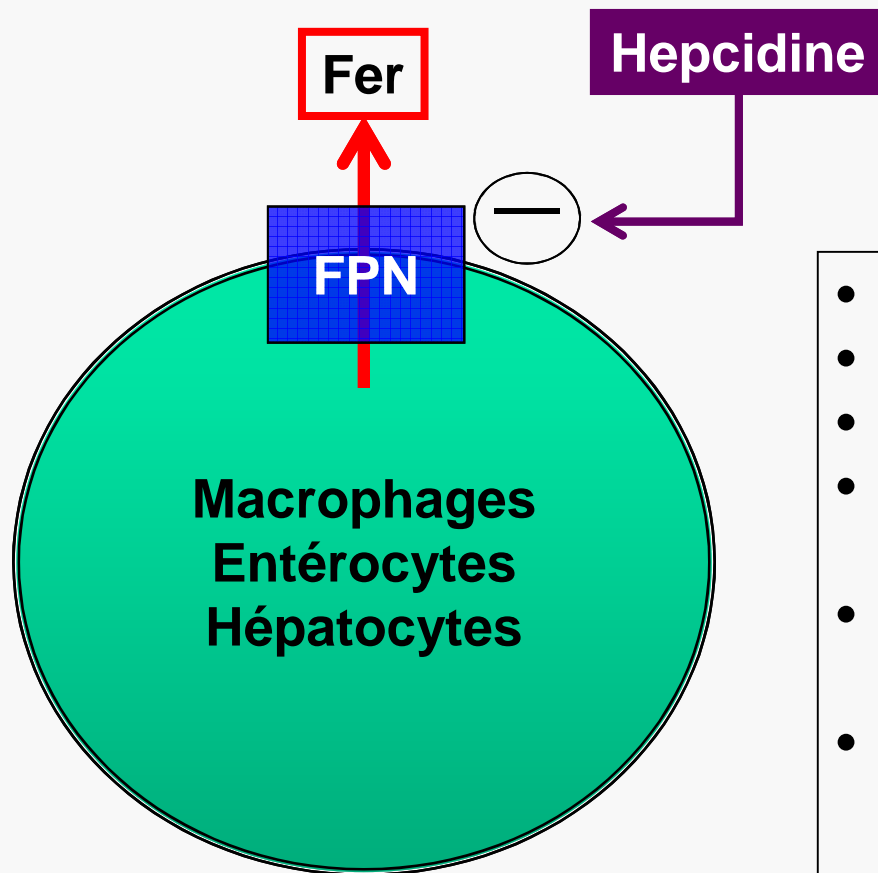
- Secondaires (hémolyse chronique...)
- Primitives = génétiques
 - Anomalies de l'axe hepcidine – ferroportine
 - Autres (anomalies du transport du fer, a-céruléoplasminémie...)

Hepcidine



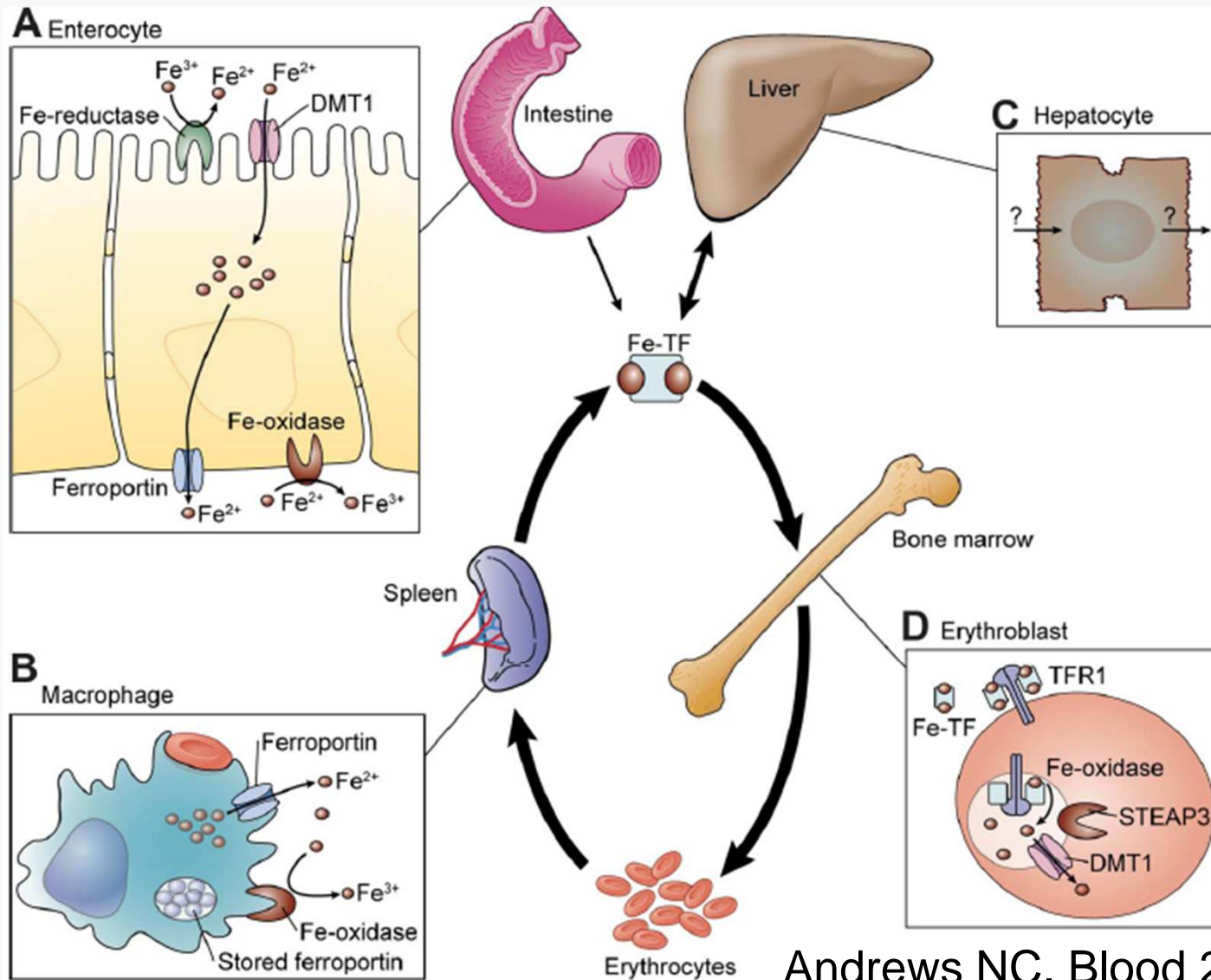
- Hepcidine (HAMP)
- Identifiée en 2000 / rôle 2001
- Gène HAMP (19q13.1) → pré-prohepcidine (84 AA) prohepcidine (60 AA) → libération hepcidine
- Petit peptide 25 AA circulant
- Synthèse par hépatocytes (tubule rénal, adipocytes, neutrophiles, monocytes, rétine)
- Effet inhibiteur

Ferroportine

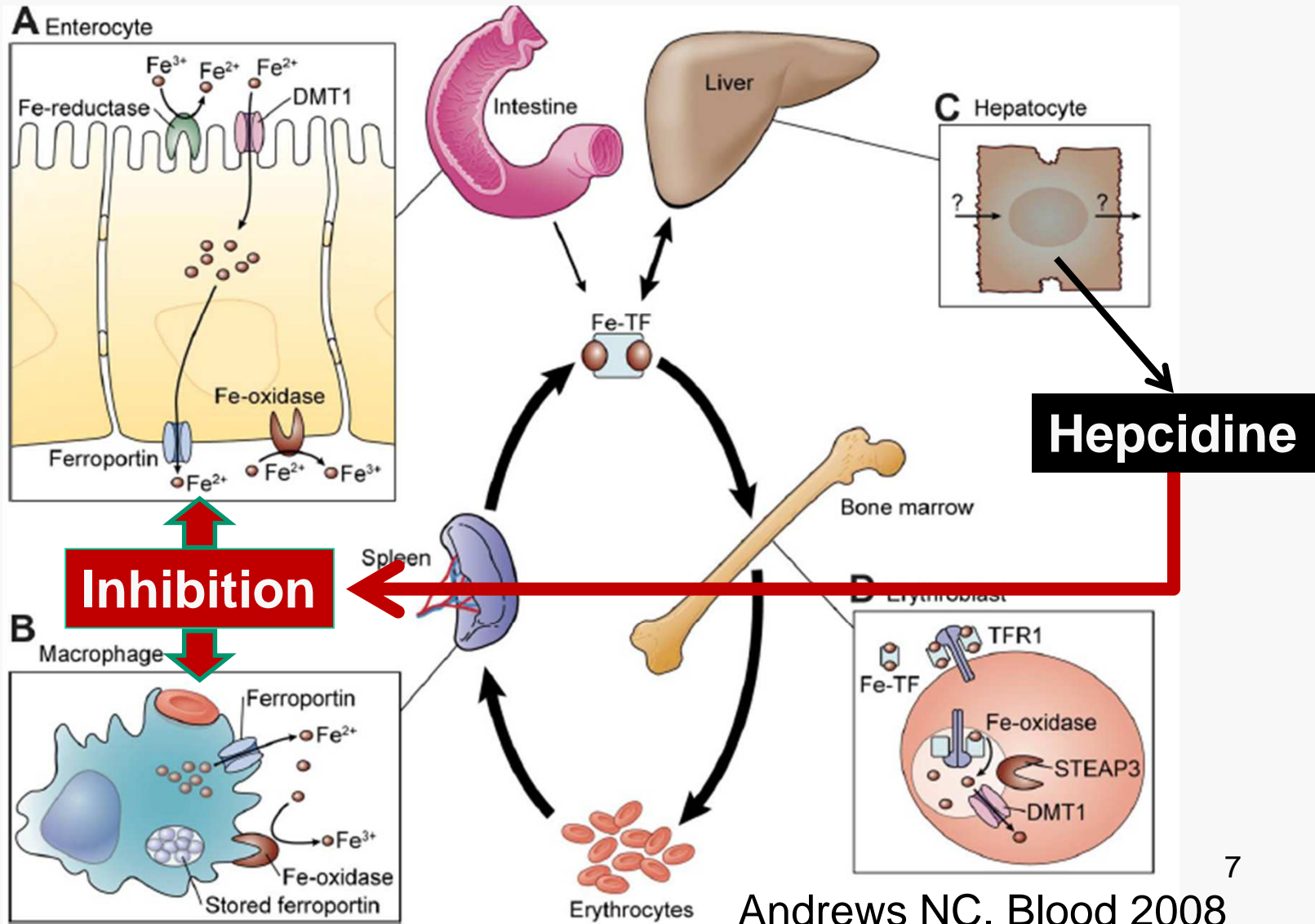


- Ferroportine (FPN; *SLC40A1*)
- Identifiée en 2000 (IREG1, MTP1)
- Protéine transmembranaire
- Protéine d'export du Fer (intra-cellulaire vers plasma)
- Seule protéine ayant ce rôle connue chez les mammifères
- Expression sur la membrane des macrophages, entérocytes, hépatocytes et cellules placentaires

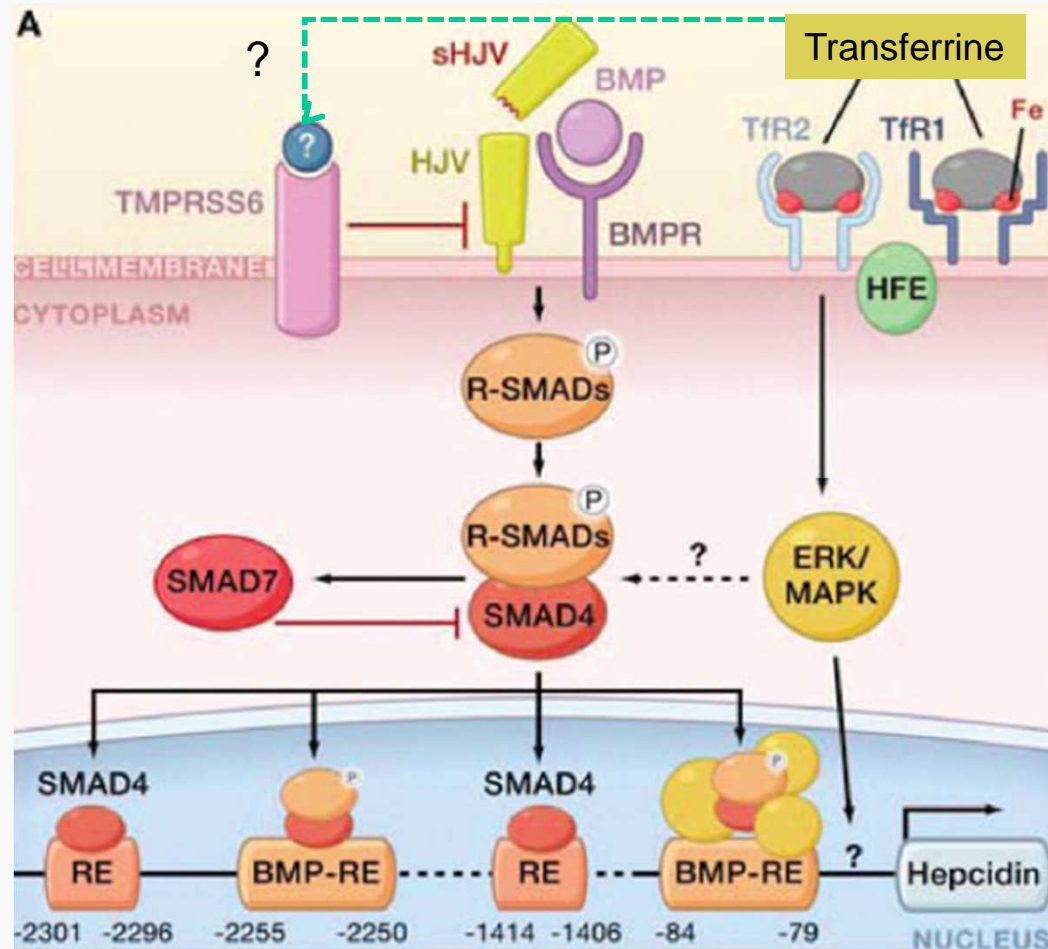
Métabolisme du fer



Métabolisme du fer



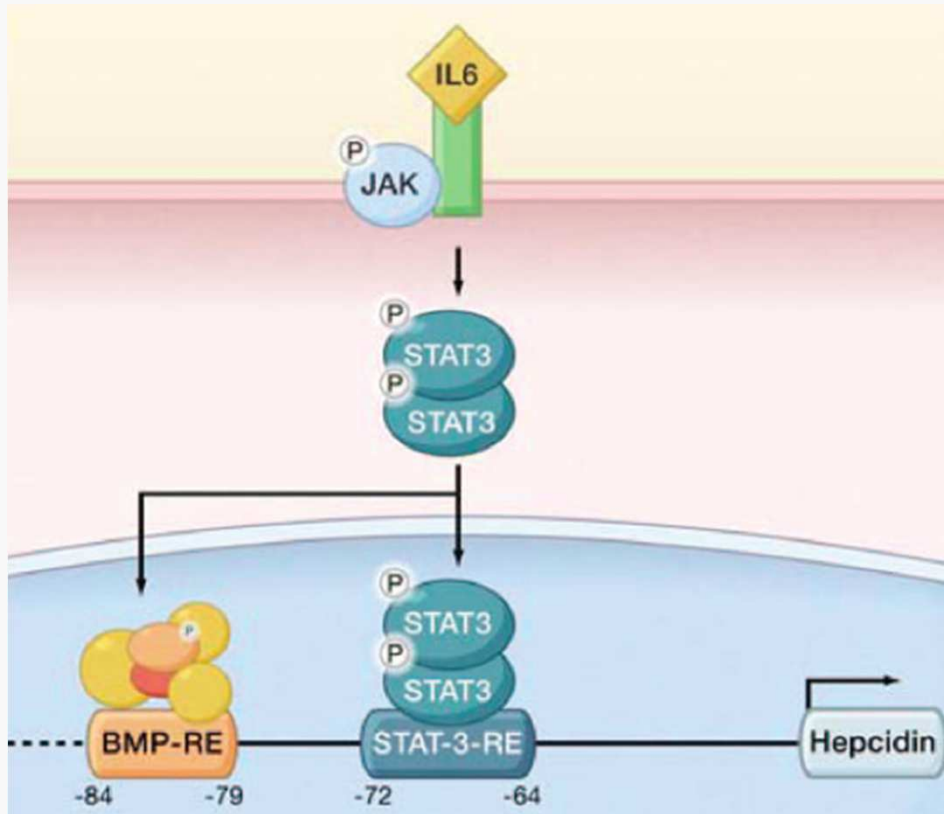
Régulation de la synthèse d'hepcidine par le fer



Liaison entre BMP6 et le complexe BMP en présence du co-récepteur HJV → cascade d'activation SMAD

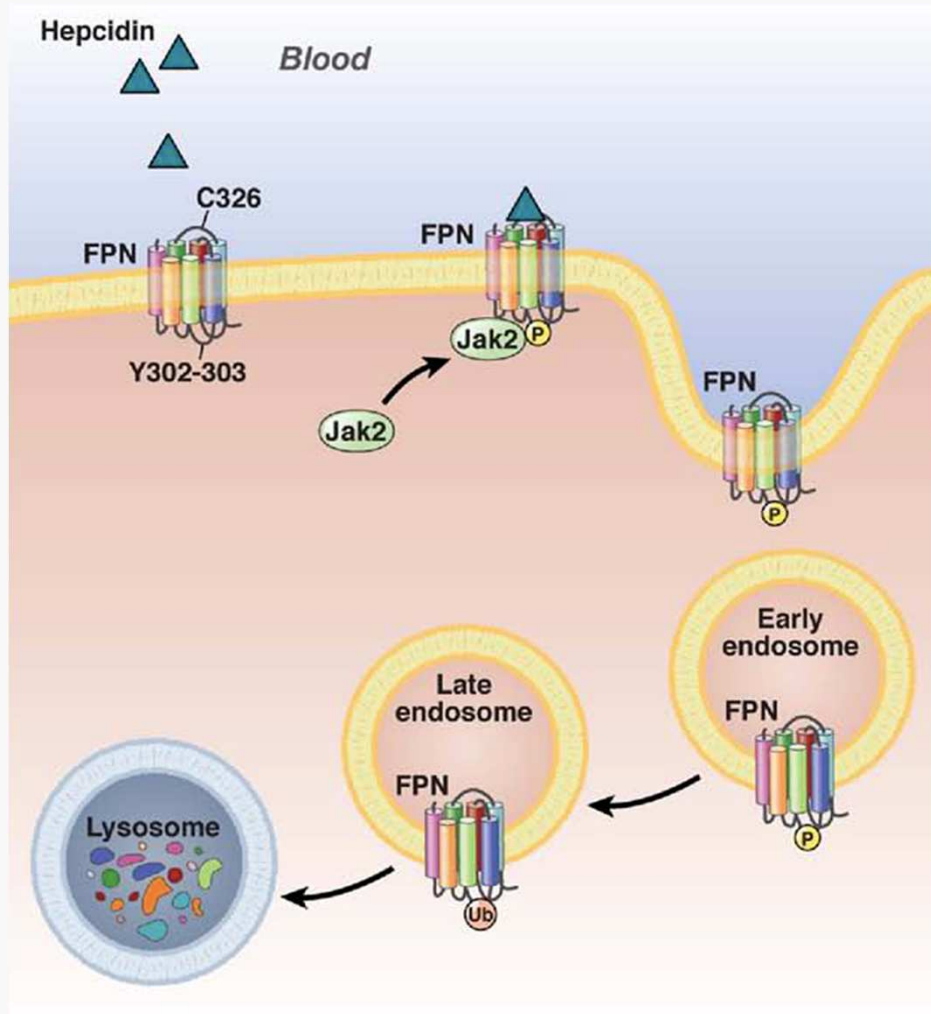
Fer circulant élevé → Déplacement de HFE de TFR1 vers TRF2

Régulation de la synthèse d'hepcidine par l'inflammation



Cytokines pro-inflammatoires (IL6...) → activation voie JAK2 et STAT

Ferroportine – régulation par hepcidine



Liaison hepcidine circulante et ferroportine (domaines 7-8 / C326)



Tyr-phosphorylation JAK2-dépendante sur résidus 302-303 (cytosolique)



Internalisation et dégradation

Hémochromatoses

Anomalies de l'axe hepcidine – ferroportine

Hémochromatose	Localisation	Gène	Transmission
1	6p21.3	HFE	Récessive
2A	1p21	Hémojuvéline	Récessive
2B	19q13	Hepcidine	Récessive
3	7q22	TFR2	Récessive
4A	2q32	Ferroportine (SLC40A1)	Dominante
4B			

Brissot P et al. Trends Mol Med 2011
Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

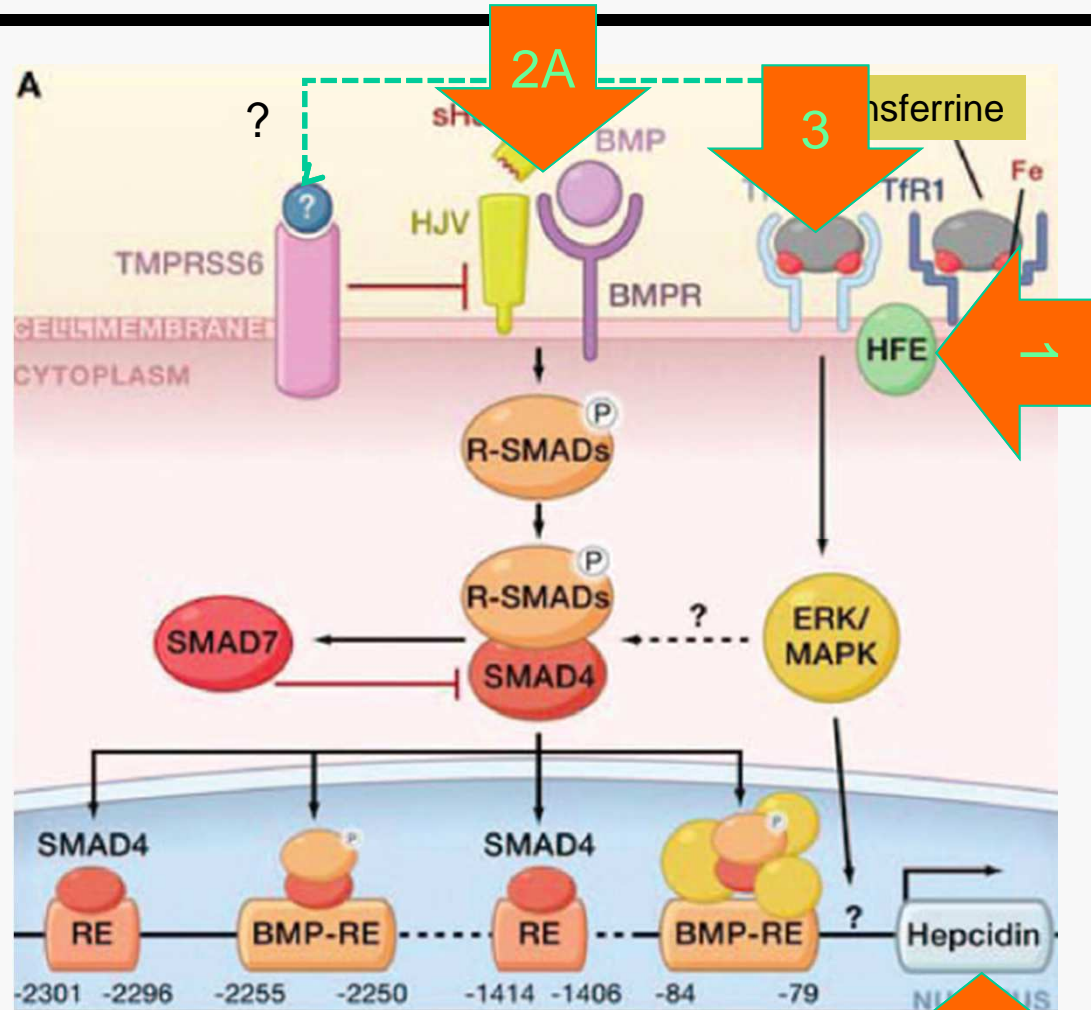
Hémochromatoses

Anomalies de l'axe hepcidine – ferroportine

Hémochromatose	Phénotype	Mécanisme
1	Classique	↘ activation hepcidine
2A	Juvenile	Inactivation co-récepteur BMP
2B	Juvenile	Absence d'hepcidine fonctionnelle
3	Précoce	↘ activation hepcidine
4A	Macrophagique	↘ export cellulaire de fer
4B	Classique	Résistance à l'hepcidine

Camaschella C. Hematology 2013
 Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

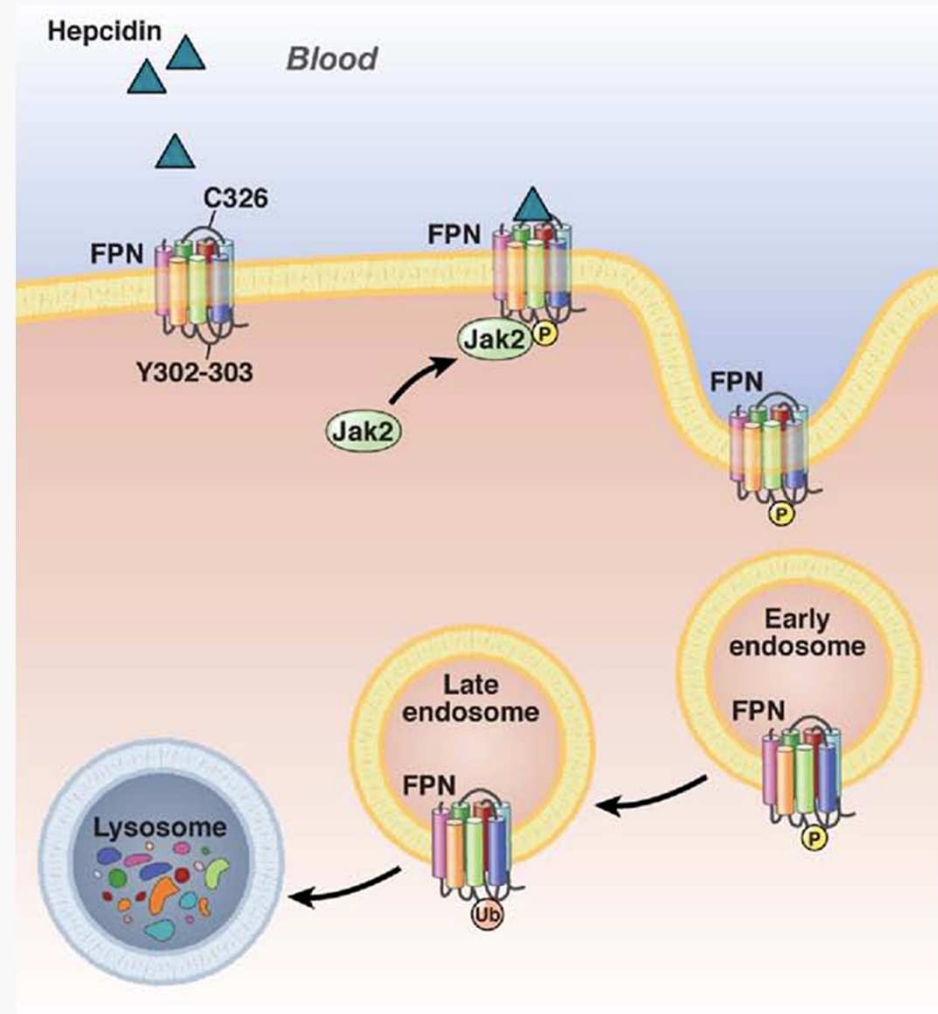
Hémochromatoses 1, 2A, 2B et 3



Liaison entre BMP6 et le complexe BMP en présence du co-récepteur HJV → cascade d'activation SMAD

Fer circulant élevé → Déplacement de HFE de TFR1 vers TRF2

Hémochromatoses 4A et 4B



Pietrangelo A. Gastroenterology 2010

4B

Liaison hepcidine circulante et ferroportine (domaines 7-8 / C326)



Tyr-phosphorylation JAK2-dépendante sur résidus 302-303 (cytosolique)



4A

Internalisation et dégradation

Hémochromatose 1

C282Y homozygote

Altération QOL

- Fatigue
- Atteinte articulaire
- Douleurs diffuses
- Atteintes endocriniennes
- (régime et traitements du diabète)

↗ morbi-mortalité

- Carcinome hépatocellulaire
- Autres complications de la cirrhose
- Complications du diabète
- Atteinte cardiaque

Hémochromatoses 1, 2A, 2B, 3

Hémochromatose	Manifestations cliniques	Hepcidine circulante
1	Classique	↘
2A	Avant 30 ans	↘
2B	Idem mais diabète et atteinte cardiaque plus fréquents	0
3	Classique (début plus précoce)	↘

Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

Bergamaschi G et al. Haematologica 2009

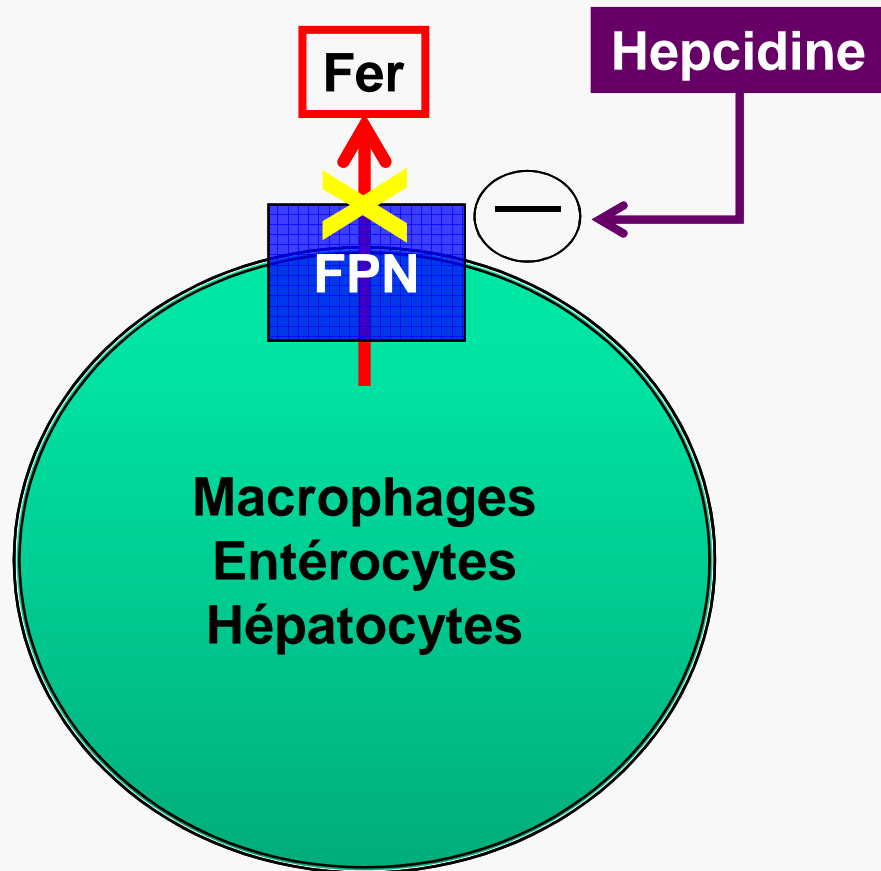
Hémochromatoses 4A et 4B

Hémochromatose	Manifestations cliniques	Hepcidine circulante
4A	Habituelles mais mauvaise tolérance des saignées	↗
4B	Idem hémochromatose 1	↗

Santos P et al. Int J Mol Sci 2012

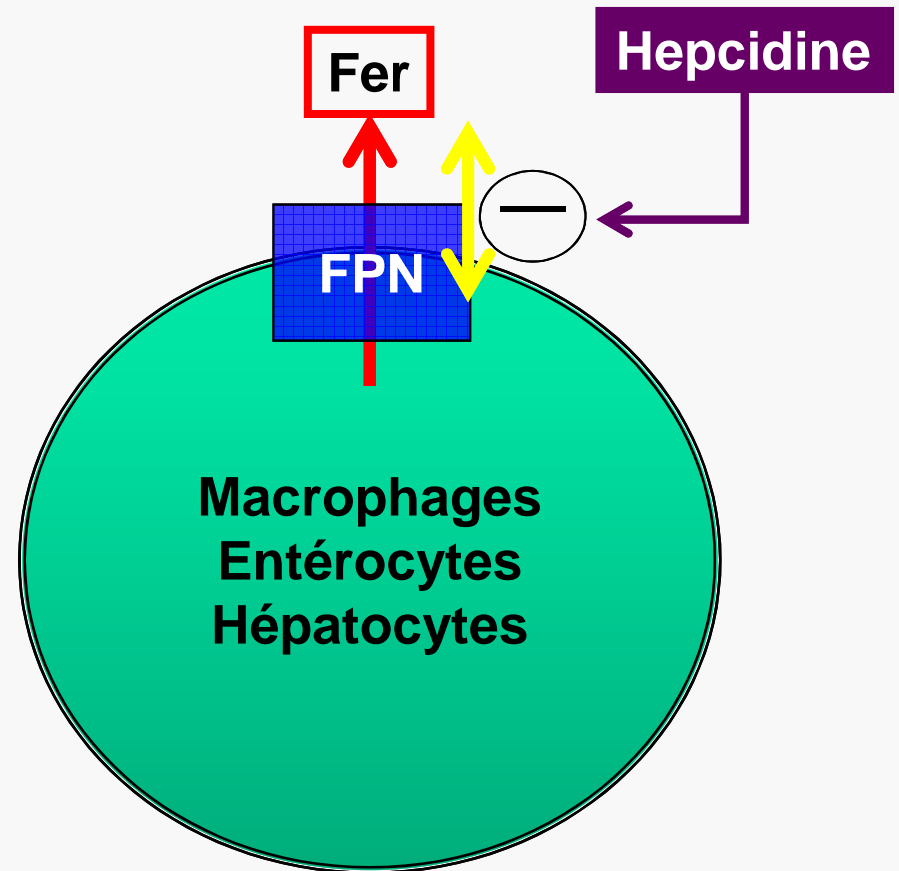
Bergamaschi G et al. Haematologica 2009

Sous-type A “loss of function”



Phénotype classique (4A)

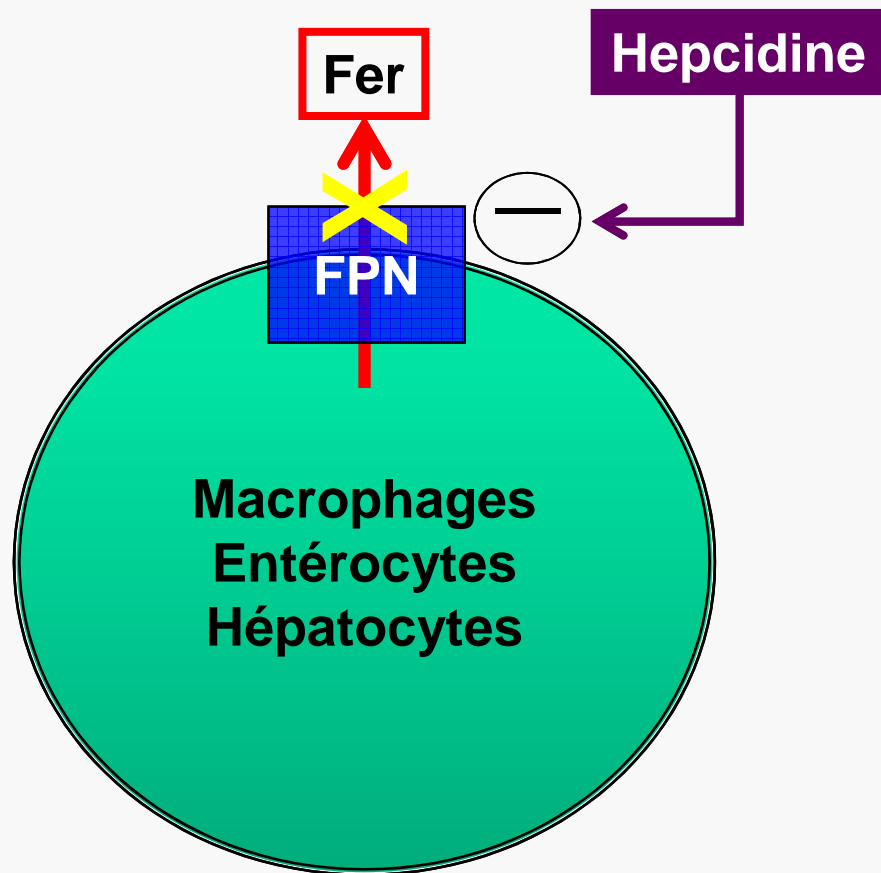
Sous-type B “gain of function”



Phénotype non-classique (4B)

Sous-type A

“loss of function”



Accumulation de fer dans les cellules hépatiques et surtout dans les macrophages



- ⑩ ↗ ferritinémie
- N ou ↘ coefficient de saturation de la transferrine

Phénotype classique (4A)

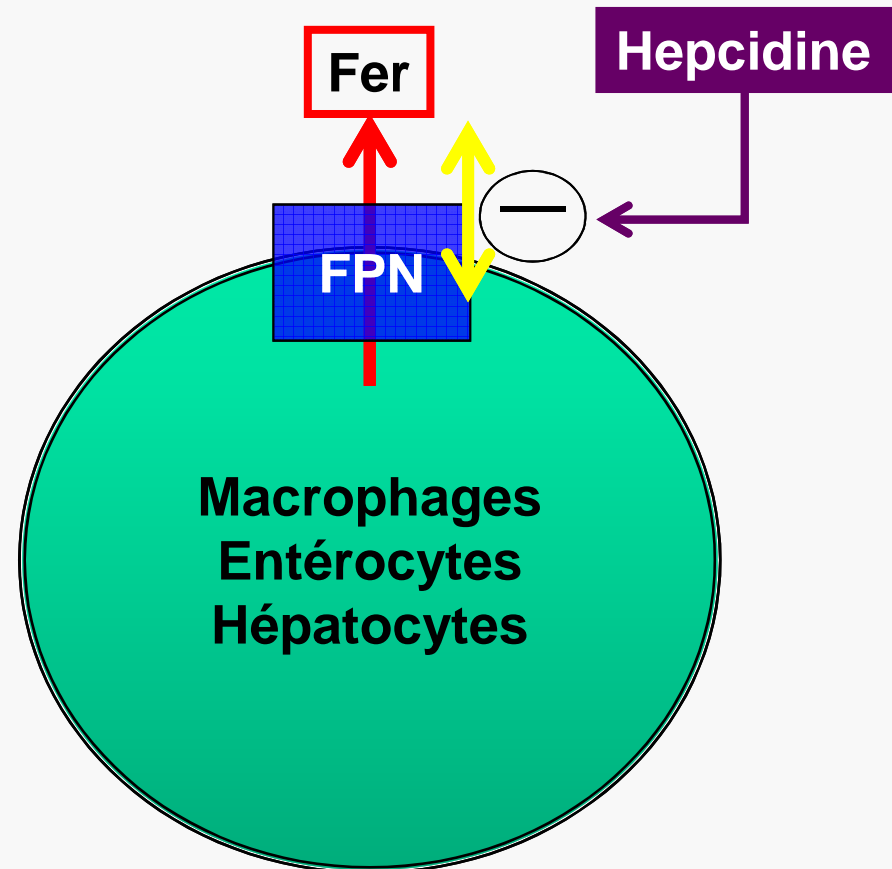
Sous-type B

“gain of function”

Perte de sensibilité à l'effet inhibiteur de l'hepcidine



- ⑩ ↗ ferritinémie
- ⑩ ↗ coefficient de saturation de la transferrine
- Idem hémochromatose 1 (HFE)



Phénotype non-classique (4B)

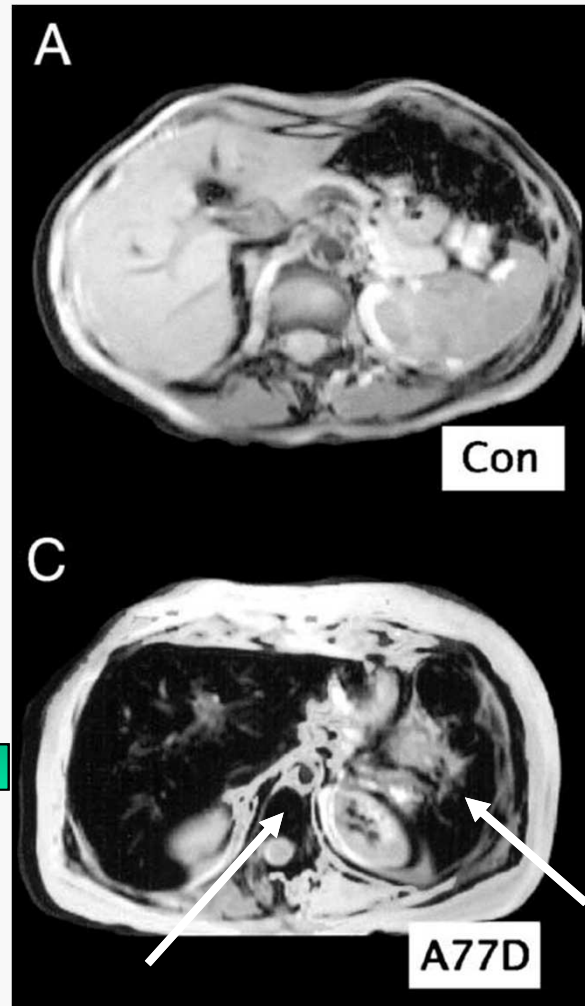
Hémochromatose 4

Caractéristiques des patients

	Phénotype classique	Phénotype non classique	p
Age	37 ± 19	44 ± 19	0,047
Ferritinémie (µg/l)	1839 ± 1532	3219 ± 2291	0,004
Sat transferrine (%)	30 ± 9	82 ± 13	<0,001
Hémoglobine (g/l)	138 ± 14	149 ± 10	0,001
Concentration intrahépatique en fer (µmol/g)	200 ± 169	501 ± 266	0,001
Fibrose : F0F1 / F2F3F4	22 / 2	12 / 5	ns

Intérêt de l'IRM

IRM : Séquences pondérées en T2



Contrôle

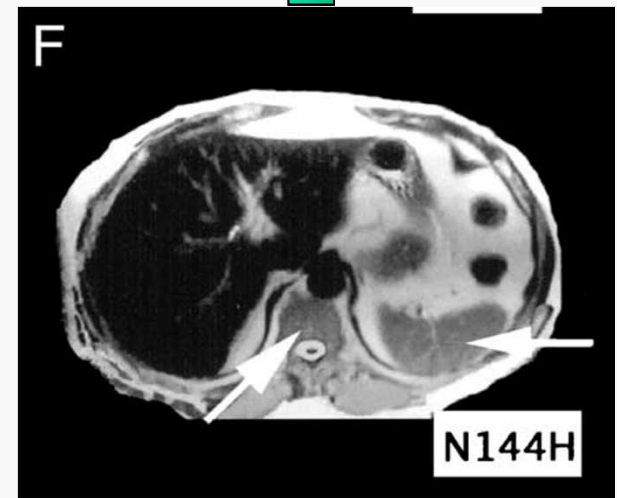
- Ferritine 185 ng/ml
- CIHF 20 $\mu\text{mol/g}$

Phénotype non classique

- Ferritine 1554 ng/ml
- CIHF 275 $\mu\text{mol/g}$

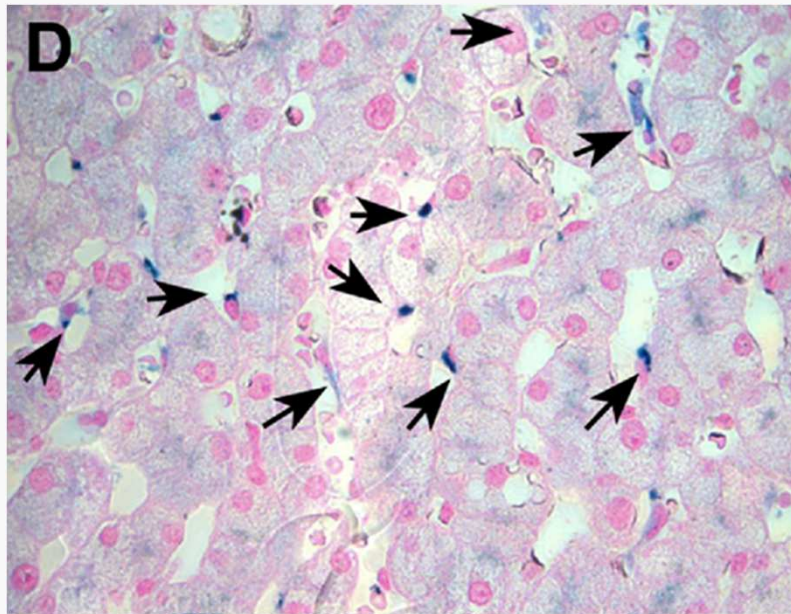
Phénotype classique

- Ferritine 2620 ng/ml
- CIHF 200 $\mu\text{mol/g}$



Intérêt de la biopsie hépatique

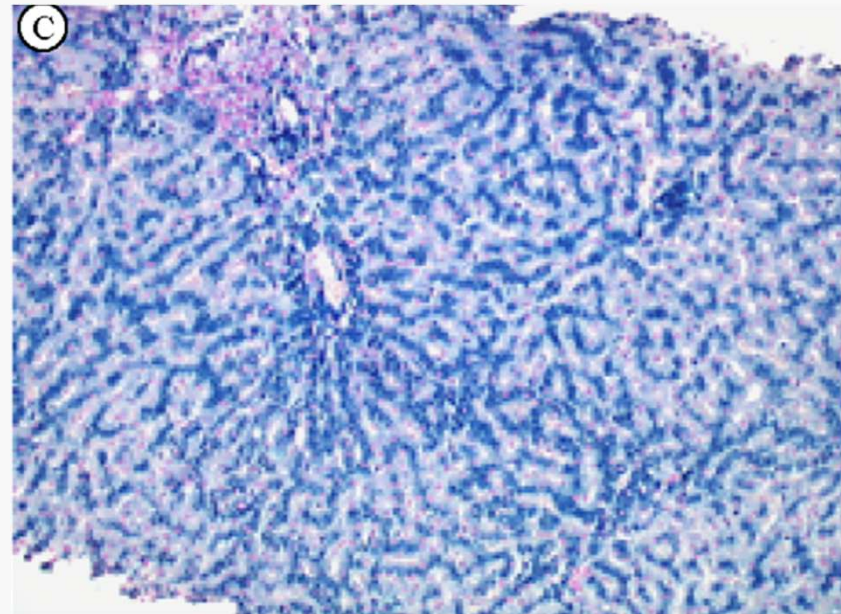
Phénotype classique



Surcharge en fer prédominant
au niveau des cellules de Kupffer

Pietrangelo A.
Gastroenterology 2010

Phénotype non classique



Surcharge en fer intra-hépatocytaire

Rosmorduc O et al.
Gastroenterol Clin Biol 2008

Conclusions

- Diversité génétique des hémochromatoses
- Anomalies de l'axe hepcidine – ferroportine
- 2 expressions phénotypiques
 - Hémochromatoses 1, 2A, 2B, 3, 4B
 - Hémochromatose 4A
- Hémochromatose 1
 - Pathologie relativement fréquente chez l'adulte caucasien
 - C282Y : pénétrance faible (rôle de co-facteurs)
 - Diagnostic précoce et traitement précoce (enquête familiale)
 - Altération de QOL et ↗ morbi-mortalité